RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Kabi 38 mg/ml, polvere per soluzione per infusione

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione ricostituita contiene 38 mg di gemcitabina.

Flaconcino da 200 mg
Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 200 mg di gemcitabina da ricostituire in 5 ml di solvente

Flaconcino da 1000 mg
Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 1000 mg di gemcitabina da ricostituire in 25 ml di solvente

Flaconcino da 2000 mg
Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 2000 mg di gemcitabina da ricostituire in 50 ml di solvente

Eccipiente(i) con effetto noto:
Ogni flaconcino da 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) di sodio.
Ogni flaconcino da 1000 mg contiene 17,5 mg (<1 mmol) di sodio.
Ogni flaconcino da 2000 mg contiene 35 mg (1,5 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3-FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Tappo o polvere di colore variabile da bianco a bianco sporco.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

La gemcitabina, in combinazione con cisplatino, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico.

La gemcitabina è indicata nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La gemcitabina, in combinazione con cisplatino è indicata nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. La gemcitabina in monoterapia può essere considerata nei pazienti più anziani o con performance status uguale a 2.

La gemcitabina in combinazione con carboplatino è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico che hanno recidivato almeno 6 mesi dopo terapia di prima linea con platino.

La gemcitabina, in combinazione con paclitaxel, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina a meno che questa non fosse controindicata.

4.2-Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere somministrata solamente sotto la supervisione di un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Posologia raccomandata

Carcinoma della vescica

Gemcitabina in combinazione

La dose raccomandata di gemcitabina è di 1000 mg/m^2, da somministrare per infusione in 30 minuti. In combinazione con cisplatino la dose deve essere somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose di cisplatino generalmente raccomandata è di 70 mg/m^2, da somministrare il giorno seguente la somministrazione di gemcitabina oppure il giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane può essere ripetuto.

La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente.

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, una volta a settimana per 7 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi dovranno consistere di somministrazioni una volta a settimana per 3 settimane consecutive su 4 settimane. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Gemcitabina in monoterapia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, una volta a settimana per 3 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane può essere ripetuto.

La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente.

Gemcitabina in combinazione

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.250 mg/m^2, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.

La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente.

La dose di cisplatino generalmente consigliata è di 75-100 mg/m^2, da somministrare una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Gemcitabina in combinazione

Gemcitabina in combinazione con paclitaxel è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m^2) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore il giorno 1, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m^2) per infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1.500 (x 10^6/l) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Gemcitabina in combinazione

La dose di gemcitabina consigliata in combinazione con carboplatino è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Il carboplatino verrà somministrato dopo la gemcitabina il giorno 1 in modo tale da raggiungere una AUC di 4,0 mg/ml per minuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco sul paziente.

Monitoraggio per motivi di tossicità e variazione del dosaggio dovuta alla tossicità

Variazione del dosaggio dovuta a tossicità non ematologica

Una visita medica periodica e controlli della funzionalità renale ed epatica devono essere effettuati per accertare una tossicità non ematologica. In base al grado di tossicità presentato dal paziente può essere attuata una riduzione del dosaggio ogni ciclo o nell'ambito di un solo ciclo. In generale, per

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

una tossicità non ematologica grave (grado 3 o 4), con eccezione per la nausea/vomito, la terapia con gemcitabina deve essere sospesa o ridotta a seconda del giudizio del medico curante. Le dosi devono essere sospese fino a quando, secondo il parere del medico, la tossicità non sia risolta.

Per un aggiustamento del dosaggio di cisplatino, carboplatino e paclitaxel somministrati in associazione terapeutica, si consiglia di fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Variazione del dosaggio dovuta a tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

In tutte le indicazioni, prima della somministrazione di ogni dose il paziente deve essere monitorato per quanto riguarda la conta dei granulociti e delle piastrine. I pazienti devono avere una conta dei granulociti in valore assoluto di almeno 1.500 (x 10^6/l) e una conta delle piastrine di 100.000 (x 10^6/l) prima dell'inizio di un ciclo.

Nell'ambito di un ciclo

Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo devono essere effettuate secondo la seguente tabella:

Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della vescica, NSCLC e il carcinoma del pancreas, somministrata in monoterapia o in associazione con cisplatino		
Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10^6/l)	**Conta delle piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina Kabi**
> 1.000 e	> 100.000	100
500-1.000 o	50.000-100.000	75
< 500 o	< 50.000	Omissione della dose *

* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata prima che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 50.000 (x 10^6/l).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della mammella, somministrata in associazione con paclitaxel		
Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10^6/l)	**Conta delle piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina Kabi**
≥ 1.200 e	> 75.000	100
1000 - < 1.200 o	50.000-75.000	75
700 - < 1.000 e	≥ 50.000	50

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

< 700 o	< 50.000	Omissione della dose *

* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 100.000 (x 10^6/l).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma dell'ovaio, somministrata in associazione con carboplatino		
Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10^6/l)	**Conta delle piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina Kabi**
> 1.500 e	≥ 100.000	100
1.000-1.500 o	75.000-100.000	50
< 1.000 o	< 75.000	Omissione della dose *

* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 100.000 (x 10^6/l).

Variazione del dosaggio dovuta a tossicità ematologica in cicli successivi, in tutte le indicazioni

La dose di gemcitabina deve essere ridotta al 75% della dose iniziale del primo ciclo, in presenza delle seguenti tossicità ematologiche:

- Valore assoluto della conta dei granulociti < 500 x 10^6/l per più di 5 giorni
- Valore assoluto della conta dei granulociti < 100 x 10^6/l per più di 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine < 25.000 x 10^6/l
- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Metodo di somministrazione

Gemcitabina 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in ambito ambulatoriale. Se si verifica uno stravaso, abitualmente l'infusione deve essere interrotta immediatamente e ricominciata in un altro vaso sanguigno. Il paziente deve essere attentamente monitorato dopo la somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

Particolari categorie di pazienti

Pazienti con compromissione renale o epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale, in quanto le informazioni insufficienti provenienti da studi clinici non consentono di raccomandare una dose precisa per questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (> 65 anni)

La gemcitabina è stata ben tollerata in pazienti sopra i 65 anni di età. Non c'è evidenza che indichi che nell'anziano siano necessari aggiustamenti della dose oltre a quelli già consigliati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (< 18 anni)

L'uso di gemcitabina nei pazienti sotto i 18 anni non è raccomandato poichè i dati di sicurezza ed efficacia sono insufficienti.

4.3-Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prolungamento del tempo di infusione e un'aumentata frequenza di somministrazione possono determinare un aumento della tossicità del farmaco.

Tossicità ematologica

La gemcitabina può determinare riduzione della funzionalità midollare, come evidenziato dalla comparsa di leucopenia, trombocitopenia ed anemia.

Nei pazienti in terapia con gemcitabina prima di ogni somministrazione devono essere effettuate la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. In caso di riduzione della funzionalità midollare secondaria alla somministrazione del farmaco, dovrebbe essere valutata la possibilità di modificare o interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.2). Comunque la riduzione della funzionalità midollare è di breve durata e generalmente non richiede riduzioni di dosaggio e solo raramente può comportare interruzione del trattamento.

La conta ematica periferica può continuare ad abbassarsi anche dopo interruzione della terapia. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con funzionalità midollare compromessa. Come per altri trattamenti con citotossici, quando la gemcitabina viene usata in combinazione con altri chemioterapici deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una riduzione della funzionalità midollare cumulativa.

Compromissione epatica e renale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La gemcitabina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con compromissione della funzione epatica o renale, in quanto le informazioni insufficienti provenienti da studi clinici non consentono di raccomandare una dose precisa per questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di gemcitabina a pazienti con presenza di metastasi epatiche o con precedenti anamnestici di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può condurre ad una esacerbazione dell'insufficienza epatica di base.

Controlli della funzionalità epatica e renale (comprendenti test virologici) devono essere effettuati periodicamente.

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo ≤ a 7 giorni): è stata riportata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per dettagli e raccomandazioni d'uso).

Vaccini vivi

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina non sono consigliati il vaccino per la febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Segnalazioni di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) con conseguenze potenzialmente gravi sono state riportate in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici. Ipertensione acuta e epilessia sono state riportate nella maggior parte dei pazienti in trattamento con gemcitabina con esperienza di PRES, ma potrebbero essere presenti anche altri sintomi come mal di testa, letargia, confusione e cecità. La diagnosi viene confermata in modo ottimale con la risonanza magnetica (MRI). PRES era tipicamente reversibile con adeguate misure di supporto. La gemcitabina deve essere interrotta in modo permanente e devono essere attuate misure di sostegno, incluso il controllo della pressione arteriosa e la terapia anti-epilettica, se PRES si sviluppa durante la terapia.

Manifestazioni cardiovascolari

A causa del rischio di patologie cardiache e/o vascolari con gemcitabina, si deve fare particolare attenzione nei pazienti che presentano una storia di eventi cardiovascolari.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

In pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici è

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

stata riportata la sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.8). Questa condizione è abitualmente curabile se riconosciuta precocemente e gestita in maniera appropriata, ma sono stati riportati casi fatali. La condizione determina una iperpermeabilità capillare sistemica durante la quale liquidi e proteine passano dallo spazio intravascolare in quello interstiziale. Le caratteristiche cliniche includono edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, compromissione renale acuta ed edema polmonare. Se durante la terapia si sviluppa la sindrome da aumentata permeabilità capillare la somministrazione di gemcitabina deve essere interrotta e devono essere attuate misure di sostegno. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può verificarsi in cicli successivi ed in letteratura è stata associata con la sindrome da distress respiratorio dell'adulto.

Manifestazioni polmonari

Manifestazioni polmonari, talvolta gravi [come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale o la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)], sono state riscontrate durante la terapia con gemcitabina. Se si verificano tali manifestazioni, considerare la possibilità di interrompere il trattamento con gemcitabina. L'impiego tempestivo di misure di supporto adeguate può contribuire a migliorare il quadro clinico.

Manifestazioni renali

Sindrome emolitica uremica
Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono state raramente riportate (dati dopo-commercializzazione) segnalazioni cliniche compatibili con una sindrome uremica emolitica (HUS) (vedere paragrafo 4.8). La HUS è un disturbo potenzialmente letale. Il trattamento con gemcitabina deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina associata a trombocitopenia, innalzamento della bilirubinemia, della creatininemia, dell'uremia o della LDH. Il danno renale potrebbe non essere reversibile anche dopo l'interruzione del trattamento ed in tali casi dovrà essere preso in considerazione il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Studi preclinici sulla fertilità hanno dimostrato che la gemcitabina causa una ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo gli uomini in trattamento con gemcitabina sono consigliati di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Il flaconcino da 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il flaconcino da 1000 mg contiene 17,5 mg (<1 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

Il flaconcino da 2000 mg contiene 35 mg (1,5 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati specifici studi di interazione (vedere paragrafo 5.2)

Radioterapia

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo ≤ 7 giorni).

La tossicità associata con questa terapia multimodale dipende da diversi fattori, inclusi dose e frequenza di somministrazione della gemcitabina, dose della radiazione, piano di trattamento radioterapico e tecnica applicata, tipo e volume di tessuto irradiato. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato un'attività radiosensibilizzante della gemcitabina. Durante una singola sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1000 mg/m^2 per 6 settimane consecutive in concomitanza con una radioterapia toracica in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa manifestatasi con gravi mucositi, in particolare esofagiti e polmoniti, potenzialmente a rischio di vita per i pazienti, particolarmente quelli trattati con radioterapia su campi estesi (volumi medi di trattamento 4795 cm^3). I risultati di studi effettuati successivamente hanno suggerito che è realizzabile una somministrazione di gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con radioterapia in quanto presenta una tossicità prevedibile, come è risultato da uno studio di Fase II su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, in cui sono state applicate dosi di radiazione toracica di 66Gy in concomitanza con gemcitabina (600 mg/m^2, quattro volte) e cisplatino (80 mg/m^2, due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura di gemcitabina in concomitanza con dosi radianti terapeutiche, non è stato ancora determinato in tutti i tipi tumorali.

Radioterapia non concomitante (effettuata separatamente in un periodo di tempo superiore ai 7 giorni): l'analisi dei dati non suggerisce alcun aggravamento della tossicità nel caso in cui la gemcitabina sia somministrata fino a 7 giorni prima o dopo l'effettuazione della radioterapia, ad eccezione del fenomeno di "recall" da radiazione. I dati indicano che la terapia con gemcitabina può essere iniziata dopo che gli effetti acuti della radioterapia si sono risolti o almeno dopo una settimana dalla sua effettuazione.

Lesioni da radiazione sono state osservate su tessuti bersaglio (es. esofagiti, coliti e polmoniti) in associazione con l'uso, sia concomitante che non, di gemcitabina.

Altre

L'uso contemporaneo del vaccino per la febbre gialla e di vaccini vivi attenuati non è consigliato a causa del rischio di malattia sistemica, eventualmente con esito fatale, particolarmente nei pazienti che sono già immunodepressi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.6-Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sufficienti sull'uso della gemcitabina in donne in gravidanza. Studi sperimentali condotti negli animali hanno evidenziato una tossicità sull'attività riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi su animali e sul meccanismo di azione della gemcitabina, questa non deve essere usata durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Donne in età fertile dovrebbero essere sconsigliate di iniziare una gravidanza durante la terapia con gemcitabina. Nel caso in cui la paziente rimanga incinta deve informare immediatamente il medico.

Allattamento

Non è noto se la gemcitabina viene eliminata nel latte materno e non possono essere escluse reazioni avverse nei lattanti. L'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con gemcitabina.

Fertilità

La gemcitabina causa nel topo maschio una ipospermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo, gli uomini sessualmente maturi sono consigliati di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

4.7-Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. È stato tuttavia riportato che la gemcitabina causa sonnolenza da lieve a moderata, specialmente in associazione al consumo di alcolici. Pertanto i pazienti devono essere messi in guardia per quanto riguarda la guida di veicoli e l'uso di macchinari finché non è sicuro che il trattamento con gemcitabina non ha causato sonnolenza.

4.8-Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati alla terapia con gemcitabina osservati più comunemente comprendono nausea con o senza vomito, aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi alcalina, osservati in circa il 60% dei pazienti; proteinuria e ematuria osservati in circa il 50% dei pazienti; dispnea osservata nel 10-40% dei pazienti (l'incidenza più alta è stata osservata nei pazienti affetti da carcinoma polmonare); reazioni allergiche cutanee sono state osservate in circa il 25% dei pazienti e sono state associate a prurito nel 10% dei pazienti.

La frequenza e gravità delle reazioni avverse sono influenzate dalla dose, velocità di infusione e intervalli tra le dosi (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti sono reazioni avverse dose-limitanti (vedere paragrafo 4.2).

Risultati di studi clinici

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La frequenza è definita come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000).

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati che sono stati riportati da studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Molto comune* - Leucopenia (Neutropenia di grado 3 = 19,3%; grado 4 = 6%). La riduzione della funzionalità midollare varia da lieve a moderata ed è più pronunciata per la conta dei granulociti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4) - Trombocitopenia - Anemia *Comune* - Neutropenia febbrile *Molto raro* - Trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Molto rara - Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune - Anoressia
Patologie del sistema nervoso	*Comune* - Cefalea - Insonnia - Sonnolenza *Non comune* - Accidente cerebrovascolare *Molto raro* Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	*Non comune* - Aritmie, prevalentemente di natura sopraventricolare - Insufficienza cardiaca *Raro* - Infarto del miocardio
Patologie vascolari	*Raro* - Segni clinici di vasculite periferica e gangrena - Ipotensione *Molto raro*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune - Dispnea - di solito lieve e di rapida risoluzione senza trattamento Comune - Tosse – Rinite Non comune - Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) - Broncospasmo di solito lieve e transitorio, può richiedere trattamento parenterale *Raro* - Edema polmonare Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	*Molto comune* - Vomito - Nausea *Comune* - Diarrea - Stomatite e ulcerazione della bocca - Stipsi *Molto raro* Colite ischemica
Patologie epatobiliari	*Molto comune* - Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina *Comune* - Aumento della bilirubina *Non comune* - Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte *Raro* - Aumento della gamma--glutamiltransferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Molto comune* - Eruzione cutanea allergica frequentemente associata a prurito - Alopecia *Comune* - Prurito - Sudorazione *Raro* - Reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose - Ulcerazione - Formazione di vescicole ed ulcere

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	- Desquamazione *Molto raro* - Necrolisi tossica epidermica Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	*Comune* - Mal di schiena - Mialgia
Patologie renali e urinarie	*Molto comune* - Ematuria - Lieve proteinuria *Non comune* - Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) Sindrome emolitica uremica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Molto comune* - Sintomi simil-influenzali - i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, tremori, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati anche riportati tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà ad addormentarsi. - Edema/edema periferico - incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo interruzione del trattamento *Comune* - Febbre - Astenia - Tremori *Raro* - Reazioni nel sito d'iniezione - di natura tendenzialmente lieve
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	*Raro* - Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) Recall da radiazioni

Esperienza postmarketing (segnalazioni spontanee) frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema nervoso

Ictus

Patologie cardiache

Aritmie, essenzialmente di natura sopraventricolare
Insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Segni clinici di vasculite periferica e gangrena

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Edema polmonare
Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Colite ischemica

Patologie epatobiliari

Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose, Sindrome di Lyell, Sindrome di Stevens-Johnson

Patologie renali e urinarie

Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)
Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Recall da radiazioni

Impiego in associazione nel carcinoma alla mammella

La frequenza di tossicità ematologiche di grado 3 e 4, soprattutto neutropenia, aumenta quando la gemcitabina è usata in associazione con paclitaxel. Tuttavia, l'aumento di queste reazioni avverse non si associa con un aumento dell'incidenza di infezioni o di eventi emorragici. L'affaticamento e la neutropenia febbrile si verificano con maggior frequenza quando la gemcitabina viene usata in associazione con paclitaxel. L'affaticamento, che non si associa ad anemia, si risolve abitualmente dopo il primo ciclo di terapia.

Eventi avversi di grado 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina in associazione a paclitaxel		
	Numero (%) dei pazienti	
	Braccio di trattamento con paclitaxel (N = 259)	Braccio di trattamento con gemcitabina in associazione a paclitaxel (N = 262)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non relativi ad analisi di laboratorio				
Neutropenia febbrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Affaticamento	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia motoria	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia sensoriale	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* La neutropenia di grado 4 che persiste per più di 7 giorni si verificava nel 12,6% dei pazienti nel braccio di trattamento di associazione e nel 5,0% dei pazienti nel braccio di trattamento con paclitaxel.

Impiego in associazione nel carcinoma della vescica

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC versus gemcitabina in associazione a cisplatino				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con MVAC (metotressato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (N = 196)		Braccio di trattamento con gemcitabina in associazione a cisplatino (N = 200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non relativi ad analisi di laboratorio				
Nausea e vomito	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infezione	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatite	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Impiego in associazione nel carcinoma dell'ovaio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eventi avversi di grado 3 e 4 carboplatino versus gemcitabina in associazione a carboplatino				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con carboplatino (N = 174)		Braccio di trattamento con gemcitabina in associazione a carboplatino (N = 175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Non relativi ad analisi di laboratorio				
Emorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropenia febbrile	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infezione senza neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

La neuropatia sensoriale è stata anche più frequente nel braccio di trattamento in associazione rispetto a quello con impiego del solo carboplatino.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9-Sovradosaggio

Non esistono antidoti per il sovradosaggio della gemcitabina. Dosi uniche fino a 5700 mg/m^2 sono state somministrate per infusione endovenosa in 30 minuti ogni 2 settimane con una tossicità clinicamente accettabile. In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad appropriati esami ematologici e ricevere, se necessario, terapia di supporto.

5-PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi della pirimidina, codice ATC: L 01 BC 05

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Attività citotossica *in vitro*

La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine e umane. Presenta una specificità a seconda della fase del ciclo cellulare uccidendo soprattutto quelle cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S), bloccando, in particolari condizioni, il passaggio delle cellule dalla fase G1 alla fase S. L'azione citotossica *in vitro* della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione sia dal tempo di esposizione.

Attività antitumorale in modelli preclinici

In modelli tumorali su animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico adottato. Quando gemcitabina è somministrata giornalmente, si rileva un'alta mortalità tra gli animali ma una minima attività antitumorale. Se, tuttavia, gemcitabina è somministrata ogni terzo o quarto giorno, può essere somministrata in dosi non letali ma con notevole attività antitumorale nei confronti di un ampio spettro di tumori murini.

Meccanismo d'azione

Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: Gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, viene metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside-chinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). L'attività citotossica della gemcitabina è dovuta all'inibizione della sintesi del DNA cellulare ad opera dei suoi due metaboliti attivi, la difluorodeossicitidindifosfato (dFdCDP) e la difluorodeossicitidintrifosfato (dFdCTP). Inizialmente, la dFdCDP inibisce la ribonucleotide reduttasi, che è l'unico enzima responsabile della catalizzazione delle reazioni producenti i trifosfati deossinucleosidici necessari per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte della dFdCDP causa una riduzione della concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, della dCTP. Secondariamente, la dFdCTP compete con la dCTP per l'incorporazione nel DNA (autopotenziamento).
Analogamente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nel RNA. Di conseguenza, la ridotta concentrazione intracellulare della dCTP potenzia l'incorporazione della dFdCTP nel DNA. La DNA polimerasi è essenzialmente incapace di rimuovere la gemcitabina e riparare le catene di DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, un nucleotide supplementare viene aggiunto alle catene di DNA in replicazione. Dopo questa aggiunta, si verifica una completa inibizione dell'ulteriore sintesi del DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo essere stata incorporata nel DNA, la gemcitabina appare indurre il programmato processo di morte cellulare conosciuto come apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 405 pazienti con carcinoma a cellule di transizione uroteliali avanzato o metastatico non ha mostrato differenza tra i due bracci di trattamento, gemcitabina/cisplatino vs. metotressato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (12,8 e 14,8 mesi rispettivamente, con p = 0,547) di tempo alla progressione della malattia (7,4 e 7,6 mesi rispettivamente, con p = 0,842) e percentuale di risposta (49,4% e 45,7% rispettivamente, con p = 0,512). Comunque, l'associazione di gemcitabina e cisplatino dimostrava un miglior profilo di tossicità rispetto al trattamento MVAC.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Carcinoma del pancreas

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 126 pazienti con carcinoma del pancreas avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato una percentuale di risposta nel beneficio clinico significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto al 5-fluorouracile (23,8% e 4,8% rispettivamente, con p = 0,0022). Inoltre, un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank p < 0,0002) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank p < 0,0024) sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 522 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, inoperabile, la gemcitabina in associazione al cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto alla somministrazione di solo cisplatino (31,0% e 12,0% rispettivamente, con p < 0,0001). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione, da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank p < 0,0012) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 7,6 a 9,1 mesi (log-rank p < 0,004) sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con cisplatino.

In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule allo stadio IIIB o IV, un'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto all'associazione di cisplatino con etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, con p = 0,025). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione, da 4,3 a 6,9 mesi (p = 0,014) è stato osservato in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con etoposide/cisplatino. In entrambi gli studi è stato riscontrato che la tollerabilità era simile nei due bracci di trattamento.

Carcinoma dell'ovaio

In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato che avevano presentato recidiva almeno 6 mesi dopo il completamento della terapia basata sulla somministrazione di platino sono stati randomizzati ad un trattamento con gemcitabina e carboplatino (GCb), o solo carboplatino (Cb). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione della malattia, da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank p = 0,0038) è stato osservato in pazienti trattati con GCb rispetto a quelli trattati con Cb. Differenze nella percentuale di risposta del 47,2% nel braccio di trattamento con GCb vs. 30,9% nel braccio di trattamento con Cb (con p = 0,0016) e nella sopravvivenza media a 18 mesi (GCb) vs. 17,3 (Cb) (con p = 0,73) sono risultate favorevoli al braccio di trattamento con GCb.

Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 529 pazienti con carcinoma della mammella localmente ricorrente o metastatico, inoperabile, con recidiva dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in associazione a paclitaxel ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione della malattia documentata da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank p = 0,0002) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza totale era 18,6 mesi vs. 15,8 mesi (log-rank p = 0,0489, HR 0,82) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con paclitaxel e la percentuale di risposta complessiva era 41,4% e 26,2% rispettivamente (con p = 0,0002).

5.2-Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici di gemcitabina sono stati verificati in 353 pazienti in sette studi. Le 121 donne ed i 232 uomini presentavano un'età variabile da 29 a 79 anni. Di questi pazienti, circa il 45% presentava un carcinoma del polmone non a piccole cellule mentre il 35% aveva una diagnosi di carcinoma del pancreas. Con dosaggi variabili da 500 a 2.592 mg/m^2 che venivano somministrati per infusione in un periodo variabile da 0,4 a 1,2 ore sono stati ottenuti i seguenti parametri farmacocinetici.

I picchi di concentrazione plasmatica (ottenuti entro 5 minuti dal termine dell'infusione) variavano da 3,2 a 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m^2/30 min. risultano maggiori di 5 µg/ml per almeno 30 minuti dopo la fine dell'infusione e superiori a 0,4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

II volume di distribuzione del compartimento centrale era di 12,4 l/m^2 per le donne e 17,5 l/m^2 per gli uomini (la variabilità inter-individuale era del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m^2 e risultava indipendente dal sesso del paziente.

La gemcitabina si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche.

Emivita: questo dato variava da 42 a 94 minuti in base all'età e al sesso del paziente. In base allo schema di dosaggio consigliato, l'eliminazione di gemcitabina deve ritenersi virtualmente completa entro 5-11 ore dall'inizio della somministrazione per infusione. La gemcitabina non presenta accumulo quando somministrata una volta alla settimana.

Metabolismo

La gemcitabina viene rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi presente nel fegato, nel rene, nel sangue ed in altri tessuti. A livello intracellulare la gemcitabina viene trasformata in metaboliti mono-, di- e trifosfati (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP), dei quali il dFdCDP e il dFdCTP sono considerati metaboliti attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono rilevabili nel plasma o nelle urine. Il principale metabolita 2'-deossi-2',2'- difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è rilevabile nel plasma e nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica varia da 29,2 l/hr/m^2 a 92,2 l/hr/m^2 in base al sesso e all'età del paziente (la variabilità interindividuale era di 52,2%). Nelle donne la clearance è circa del 25% più bassa dei valori rilevati negli uomini. Sebbene rapida, la clearance si riduce sia negli uomini che nelle donne con l'età. Alle dosi consigliate di gemcitabina di 1.000 mg/m^2 somministrate per infusione in 30 minuti, i valori di clearance più bassi rilevati nelle donne e negli uomini non comportano una riduzione del dosaggio di gemcitabina.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Eliminazione urinaria: Meno del 10% viene eliminata come sostanza immodificata.

La clearance renale varia da 2 a 7 l/hr/m^2.

Il 92-98% della dose di gemcitabina somministrata viene eliminato entro una settimana dalla somministrazione. Della quota eliminata, il 99% viene escreto per via urinaria sotto forma di dFdU, mentre meno dell'1% viene eliminato con le feci.

Dati di farmacocinetica del metabolita dFdCTP

Questo metabolita può essere isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico ed i dati che seguono sono riferibili a queste cellule. Le sue concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alla dose di gemcitabina per infusioni variabili da 35 a 350 mg/m^2/30 min e producono valori di concentrazione all'equilibrio variabili da 0,4 a 5 µg/ml. A dosi capaci di produrre concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli intracellulari del metabolita dFdCTP non aumentano, suggerendo che la formazione del metabolita è saturabile nelle cellule mononucleate.

L'emivita della fase di eliminazione terminale varia da 0,7 a 12 ore.

Dati di farmacocinetica del metabolita dFdU

Dopo una singola dose di 1.000 mg/m^2/30 min di gemcitabina il picco delle concentrazioni plasmatiche del metabolita dFdU varia da 28 a 52 µg/ml ed è raggiunto 3-15 minuti dopo la fine dell'infusione.

Valore minimo della concentrazione dopo la somministrazione della dose una volta alla settimana:

0,07-1,12 µg/ml, senza fenomeni apparenti di accumulo.

Concentrazione trifasica nel plasma rispetto alla curva tempo, emivita media della fase terminale - 65 ore (variabile da 33 a 84 ore).

Formazione di dFdU dal metabolita: 91%-98%.

Il volume medio di distribuzione del compartimento centrale del dFdU è di 18 l/m^2 (variabile da 11 a 22 l/m^2).

Il volume medio di distribuzione all'equilibrio (Vss) è di 150 l/m^2 (variabile da 96 a 228 l/m^2).

Distribuzione dei tessuti: ampia.

La clearance media del dFdU è di 2,5 l/h/m^2 (variabile da 1 a 4 l/h/m^2).

Eliminazione urinaria: totale.

Terapia di associazione gemcitabina e paclitaxel

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La terapia di associazione non ha modificato i dati di farmacocinetica sia di gemcitabina che di paclitaxel.

Terapia di associazione gemcitabina e carboplatino

Quando somministrata in associazione con carboplatino i dati di farmacocinetica di gemcitabina non sono stati modificati.

Insufficienza renale

Un'insufficienza renale di grado da lieve a moderato (filtrato glomerulare da 30 ml/min a 80 ml/min) non ha un effetto costante e significativo sulla cinetica di gemcitabina.

5.3-Dati preclinici di sicurezza

In studi con dose ripetuta fino a 6 mesi nei topi e nei cani, il risultato principale era che lo schema e la soppressione dell'ematopoiesi dose-dipendente si presentava reversibile.

La gemcitabina si dimostra mutagena in un test di mutazione *in vitro* e in un test *in vivo* di micronuclei di midollo osseo. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sull'animale per la valutazione del potenziale cancerogeno.

In studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato una ipospermatogenesi reversibile nei topi maschi. Non è stato individuato alcun effetto sulla fertilità delle femmine.

La valutazione di studi sperimentali sull'animale ha evidenziato una tossicità riproduttiva come ad esempio difetti alla nascita e altri effetti sullo sviluppo del feto o dell'embrione, la durata della gestazione o lo sviluppo perinatale e post-natale.

6-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)
Sodio acetato triidrato (E 262)
Acido cloridrico (E 507) (per aggiustare il pH)
Sodio idrossido (E 524) (per aggiustare il pH)

6.2-Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3-Periodo di validità

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Flaconcini sigillati: 2 anni.

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni di gemcitabina ricostituite è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura ambiente, a meno che la ricostituzione (e successiva diluizione, se applicabile) abbia avuto luogo in condizioni di sterilità controllate e validate.

Soluzioni diluite: la stabilità chimico – fisica delle soluzioni diluite del prodotto in uso è stata dimostrata per 30 giorni a 25°C.

Le soluzioni di gemcitabina ricostituite non devono essere conservate in frigorifero, poichè può verificarsi cristallizzazione.

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

I flaconcini sigillati non richiedono condizioni particolari di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I incolore da 10 ml, 50 ml o 100 ml chiuso con tappo in gomma clorobutilica.

Ogni confezione contiene un flaconcino con 200 mg, 1 g o 2 g di gemcitabina

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Nel preparare e smaltire la soluzione per l'infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere fatta in un ambiente sicuro e devono essere usati indumenti e guanti di protezione. Se non è disponibile un ambiente sicuro, all'equipaggiamento devono essere aggiunti una maschera e degli occhiali di protezione.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, può causare una grave irritazione. Gli occhi devono essere lavati immediatamente e accuratamente con acqua. Se continuano ad essere irritati, deve essere consultato un medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua.

Istruzioni per la ricostituzione (e successiva diluizione, se effettuata)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La gemcitabina può essere ricostituita solo con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili (senza conservanti). Per le sue caratteristiche di solubilità, la concentrazione massima di gemcitabina dopo ricostituzione è 40 mg/ml. La ricostituzione a concentrazioni superiori a 40 mg/ml possono determinare una dissoluzione incompleta e devono perciò essere evitate.

1. Durante la ricostituzione e qualsiasi ulteriore diluizione della gemcitabina per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.

2.Ricostituire i flaconcini da 200 mg con 5 ml di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), senza conservanti, ricostituire i flaconcini da 1.000 mg con 25 ml di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), senza conservanti e ricostituire i flaconcini da 2.000 mg con 50 ml di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), senza conservanti. Il volume totale dopo ricostituzione è rispettivamente 5,26 ml (flaconcino da 200 mg), 26,3 ml (flaconcino da 1.000 mg) o 52,6 ml (flaconcino da 2.000 mg) rispettivamente. La diluizione dà una concentrazione di gemcitabina pari a 38 mg/ml, che tiene conto del volume spostato dalla polvere liofilizzata. Agitare per favorire la dissoluzione. Possono essere fatte ulteriori diluizioni con una soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), senza conservanti. La soluzione così ottenuta varia da limpida e incolore a giallo paglierino.

3. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire, GU35 0NF
Regno Unito

8-NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039884010 - "38 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 200 MG
039884022 - "38 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"1 FLACONCINO IN VETRO DA 1 G
039884034 - "38 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"1 FLACONCINO IN VETRO DA 2 G

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2 novembre 2010

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

10-DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).